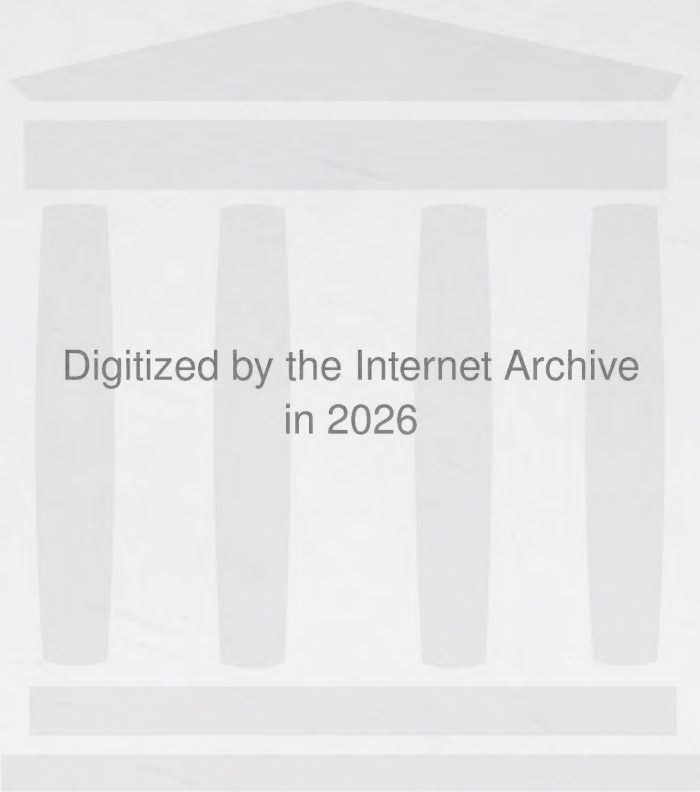


HISTOLOGIE UND HISTOCHEMIE DER
BARRETT-MUCOSA

Ulrike Vieira

Diss.
München
1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554807_0053

Aus dem Pathologischen Institut des
Städtischen Krankenhauses Landshut
Direktor: Prof. Dr. K. L. Heilmann

HISTOLOGIE UND HISTOCHEMIE DER
BARRETT-MUCOSA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians Universität
zu München

vorgelegt von
Ulrike Vieira
aus
München

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. K. L. Heilmann

Mitberichterstatter: Professor Dr. M. Eder

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9. April 1985

Einen recht herzlichen Dank an Prof. Dr. K. L. HELLMANN möchte ich aussprechen für seine freundliche und hilfreiche Unterstützung sowie für die ausgezeichnete persönliche Zusammenarbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG	1
Entwicklung des Ösophagus	1
Drüsen des Ösophagus	1
Fehlbildung des Ösophagus	2
Barrett-Mucosa	2
I. Definition	2
II. Pathogenese	3
III. Histologie	4
IV. Histochemie	6
Barrett-Mucosa und Adenocarcinom	7
EIGENE UNTERSUCHUNGEN	8
Zielsetzung	8
Material und Methoden	9
I. Patienten	9
II. Histologische Kriterien	10
III. Histochemische Kriterien	11
Ergebnisse	11
I. Alters- und Geschlechtsverteilung	11
II. Ergebnis der Histologie	12
III. Ergebnis der Histochemie	14
IV. Individuelle Streuung histologischer und histochemischer Merkmale	19
DISKUSSION	19
Epidemiologie und Inzidenz	19
Histologie	20
Histochemie	22
Intestinale Metaplasie und Adenocarcinom	24
Therapie der Barrett-Mucosa	26
Schlußbetrachtung	27
ZUSAMMENFASSUNG	28
BILDDOKUMENTATION	29
LITERATURVERZEICHNIS	33

EINLEITUNG

Entwicklung des Ösophagus

Bei menschlichen Keimlingen von 4 mm Länge ist die Speiseröhre bereits als kurzes, weites Rohr in Höhe des 2. bis 3. Brustsegments zu erkennen. Bis zur Geburt hat sie eine Länge von ca. 10 cm erreicht und endet caudal in Höhe des 10. Brustwirbels. Das Längenwachstum bleibt in der weiteren Entwicklung hinter dem des Gesamtkörpers zurück. Die Speiseröhre des Erwachsenen mißt ca. 24 cm.

Das Epithel des Ösophagus wandelt sich im Laufe der Entwicklung. Zunächst entstammt es dem einfachen Zylinderepithel des primitiven Darmrohrs (50, 82). Im 3. Monat der intrauterinen Entwicklung erhält es einen Flimmerbesatz, im 5. oder 6. Monat beginnt im mittleren Ösophagusabschnitt der Austausch des Zylinderepithels gegen Plattenepithel. Bei der Geburt finden sich nur noch vereinzelt Inseln von Zylinderepithel-Mucosa im cervicalen Ösophagus (83, 84), der als letzter mit Plattenepithel besetzt wird.

Normalerweise ist in der 7. Fetalwoche die Caudalverlagerung des Magens abgeschlossen. Verbleiben jedoch Nester potentieller Zellen aus dem Magen im Ösophagus, so kann typisches Fundusepithel auch nach der Geburt in jedem Ösophagusabschnitt gefunden werden (1, 94).

Drüsen des Ösophagus

Im Ösophagus liegen Drüsen in der Mucosa und Submucosa.

Die Literatur über die Drüsen in der Mucosa (Cardialdrüsen) ist insofern unübersichtlich, als keine klare Trennung von normalen Strukturen, residualen Überresten an Zylinderepithel, sekundär entstandenem schleimproduzierendem Epithel oder gewissen Heterotopien besteht.

Der Einteilung in obere cardiale Drüsen in der Region des Ringknorpels (84) und untere cardiale Drüsen in einer 1 - 4 mm breiten Zone des Endabschnittes (19) widerspricht Adler, der diese Drüsen diffus verteilt findet (3).

Die in der Submucosa gelegenen Drüsen zeigen sich auf jeder Höhe des Ösophagus (102). Diese Ösophagusdrüsen sind wie die cardialen Drüsen zur Schleimproduktion befähigt. Während die cardialen Drüsen-

zellen den Schleim direkt in das Lumen abgeben, verfügen die submucösen Drüsen über einen Ausführungsgang, der mit cuboidem Epithel besetzt ist und bei Erreichen der Mucosa in Plattenepithel übergeht (30). Die submucösen Ösophagusdrüsen können als eine Fortführung der kleinen Speicheldrüsen in Mund und Pharynx angesehen werden.

Fehlbildung des Ösophagus

Normalerweise verlängert sich der Ösophagus im zweiten Monat der intrauterinen Entwicklung durch Caudalverlagerung des Septum transversum (19).

Bleibt die Verlängerung des thorakalen Ösophagusabschnitts aus, resultiert durch den zu kurzen Ösophagus eine Verlagerung des Fundus ventriculi in den Thoraxraum. Diese Fehlbildung kann sich in zwei Varianten darstellen (97): zum einen ist der Magen zeltförmig durch den Hiatus in den Thoraxraum gezogen, zum andern nur an der Auskleidung mit typischer Magenschleimhaut erkennbar (104). Letztere Form des kongenitalen Brachyösophagus überwiegt, wobei die Ausdehnung der Magenschleimhautauskleidung erheblich variieren kann.

Die Gefäßversorgung eines kongenitalen Brachyösophagus mit intrathorakalem Magenanteil erfolgt stets über segmentale Arterien der Aorta, während bei erworbenen Formen der intrathorakale Magenanteil von den Ästen der Arteria gastrica sinistra gespeist wird.

Barrett-Mucosa

1. Definition

Die Barrett-Mucosa besteht aus Zylinderepithelien, die in unterschiedlicher Ausdehnung das untere Drittel des Ösophagus auskleiden können.

In der Literatur kommt für die Barrett-Mucosa folgende Terminologie zur Anwendung: Endobrachyösophagus (6, 60), Barrett-Ösophagus (6), Allison-Johnstone-Anomalie (108) sowie Barrett-Metaplasie (98).

Barrett betrachtete das intrathorakal gelegene, mit Magenschleimhaut

ausgestattete Organ zunächst als Magen bei einem kongenitalen Brachyösophagus. Dabei kommt es häufig zur Ausbildung von Hiatushernien, Ösophagusstenosen und -ulcera, dem sog. Barrett-Syndrom (6).

Der Beschreibung von Barrett stand die Auffassung von Allison und Johnstone gegenüber, die in dem intrathorakalen Organ keinen Magen, sondern mit Magenschleimhaut ausgekleideten Ösophagus sehen. Denn die arterielle Blutversorgung, Muskulatur und submucöse Drüsen entsprechen weitgehend dem Bild des normalen Ösophagus, zudem liegen Plattenepithelinseln innerhalb der Zylinderepithelmucosa und kein Serosaüberzug umkleidet das Organ (4). Manometrische Messungen an dem alterierten Segment bestätigen in den folgenden Jahren, daß das tubuläre Segment distal des Übergangs von Plattenepithel zu Zylinderepithel tatsächlich Ösophagus ist. Das intrathorakale Segment zeigt dem Ösophagus gleiche Peristaltik und der untere Ösophagussphinkter liegt immer distal des Zylinderepithels (16, 20, 43, 51, 78).

Der Auffassung, daß der Barrett-Ösophagus aufgrund einer angeborenen Entwicklungshemmung bereits von Geburt an bestehe (1, 57), widersprechen zahlreiche Untersuchungen, denen zufolge die Barrett-Mucosa erworben sein muß (9, 11, 14, 15, 16, 37, 46, 66, 67, 68, 73, 75, 77, 81).

Die angeborene Barrett-Mucosa kommt bei Kindern nur in seltenen Fällen vor, allerdings zumeist in der Postcricoidregion des Ösophagus oder bei Kindern mit Ösophagusatresie und Tracheoösophagealfistel (26). Im Jahr 1957 kommt Barrett zu der Erkenntnis, daß im Widerspruch zu der oben definierten Barrett-Mucosa die kongenitale Form nur im oberen Drittel des Ösophagus lokalisiert ist (7).

II. Pathogenese

Anatomische Studien der Ösophagusembryologie beschreiben wohl Areale von Magenschleimhaut im unteren Drittel des Ösophagus (3, 24, 50, 83), das embryonale Epithel entspricht aber keinesfalls den verschiedenen Mucosa-Typen der Barrett-Schleimhaut (21). Rector und Connerley bezeichneten entsprechende Areale bereits als Magenschleimhaut, wenn nur wenige den Cardia-Drüsen ähnliche Gebilde

in der Lamina propria nahe dem Plattenepithel oder isolierte Züge von Zylinderepithel an der Oberfläche auftraten (83). Im übrigen lag diese Abnormität bei fast allen Patienten in den oberen zwei Dritteln des Ösophagus. In keinem Fall zeigte sich eine Magenschleimhaut mit Parietalzellen im unteren Drittel des Ösophagus. Zahlreiche klinische Untersuchungen erhärten den Verdacht, daß der Barrett-Ösophagus aufgrund anhaltenden gastroösophagealen Refluxes entsteht. Dabei spielt der saure Magensaft eine entscheidende Rolle (11, 15, 16, 35, 66, 67, 73, 75). Aber auch der Reflux gallehaltigen Dünndarminhalts kann zu derselben Epithelalteration führen, welche bei Patienten mit totaler Gastrektomie und Reflux nachgewiesen ist (37, 68).

Tierexperimentelle Untersuchungen (14, 107) sowie Langzeitstudien (31, 70) haben bestätigt, daß infolge einer Refluxösophagitis mit Untergang von Plattenepithel eine Barrett-Mucosa entstehen kann. Die Refluxösophagitis ist meist durch einen hypotensiven unteren Ösophagussphinkter bedingt und häufig gepaart mit einer Zwerchfellhernie (16, 20).

Einige Autoren haben vermutet, daß die Barrett-Mucosa durch eine gastroösophageale Expansion der Zylinderepithelschleimhaut aus der Cardia entsteht (14, 31). Aber Hamilton und Yardley haben bewiesen, daß die Barrett-Mucosa bei Patienten mit teilweiser Ösophagogastrektomie selbst in Abwesenheit jeglicher Cardia-Schleimhaut entstehen kann (36).

Die Ausdehnung der Barrett-Mucosa kann erheblich variieren. Bei endoskopischer Betrachtung zeigt sich die dunkelrote Schleimhaut in Inseln oder ringförmig um das Ösophaguslumen ausgebreitet, wobei die Schleimhautläsionen in dem Insel-Typ nicht so stark ausgeprägt zu sein scheinen. Für den gemeinsamen Ursprung von Insel- und Circumferenztyp sprechen die ähnliche klinische Symptomatik bei makroskopisch objektivierbarer Ösophagitis, der annähernd gleiche mittlere Druck des unteren Ösophagussphinkters und die hohe Potentialdifferenz in dem befallenen Segment (45).

III. Histologie

Das histologische Spektrum der Barrett-Mucosa ist äußerst vielfältig. Zahlreiche Berichte über die diversen Zell- und Drüsen-

arten und ihre Verteilung in der Barrett-Mucosa haben zum Teil zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt (9, 11, 37, 67, 75, 77, 99). Sekundäre Entzündung und atrophische Veränderungen der Barrett-Mucosa haben die Beurteilung sicher noch zusätzlich erschwert.

Die beschriebenen Zelltypen reichen von oberflächlichen, schleimbildenden Zylinderepithelzellen, Drüsenhals- und mukösen Drüsenzellen, Hauptzellen, Parietalzellen, Panethzellen, neuroendokrinen Zellen bis zu absorptiven und Becherzellen (98).

Trier findet in der Barrett-Mucosa insbesondere drei Zellarten: Zylinderepithelzellen enthalten Glycoproteingranula mit einer Sekretion in das Ösophaguslumen und einen Bürstensaum, über den aber keine Lipidabsorption stattfindet. Schleimproduzierende Becherzellen und enterochromaffine Zellen ähneln den im intestinalen Epithel vorkommenden Zellen. Da Trier elektronenmikroskopisch keine für das Fundusepithel typischen Haupt- und Parietalzellen hat ersehen können, unterscheidet er das Zylinderepithel des Barrett-Ösophagus eindeutig von normalem Magen- und Darmepithel (99). Diese Unterscheidung hat noch heute ihre Gültigkeit, obgleich Haupt- und Parietalzellen in der Barrett-Mucosa durchaus anzutreffen sind (9, 16, 77).

Paull et al. beschreiben drei verschiedene Epitheltypen proximal des unteren Ösophagusphinkters: atrophisches Fundusepithel mit Haupt- und Parietalzellen, Übergangsepithel mit cardialen Schleimdrüsen ohne Parietalzellen und ein spezielles Zylinderepithel mit zottenartiger Oberfläche, Schleimdrüsen, Becherzellen intestinalen Typs ohne Haupt- und Parietalzellen. Dabei soll der Fundus-Typ immer distal, das spezielle Zylinderepithel proximal und der Cardia-Typ, sofern vorhanden, dazwischengeschaltet sein (77). Thompson et al. finden nur eine leichte Tendenz zur distalen Ansiedelung von Fundusepithel, ansonsten besteht in der Kombination der Drüsen-, Zell- und Oberflächenstrukturen keine bestimmte Relation zum gastroösophagealen Übergang (98).

Das Zusammentreffen der verschiedensten morphologischen Substrate in der Barrett-Mucosa kann ein Hinweis darauf sein, daß infolge der Schädigung und Zerstörung der Epitheloberfläche übriggebliebene multipotente Basalzellen eine gemischte trophische Information von abnormem Material aus der Lichtung bekommen und in verschiedene Zelltypen ausreifen (98). Ob diese pluripotenten Zellen tatsächlich

in der Basalis gelegen sind, den Ösophagusdrüsen entstammen oder vom Corpus- oder Übergangsepithel des Magens ausgehen, läßt sich zur Zeit nicht beantworten.

Allgemein bleibt nur festzustellen, daß in Konsequenz einer Geweberegeneration ein metaplastisches, atypisch differenziertes Gewebe im unteren Teil des Ösophagus entstehen kann. Die Barrett-Mucosa scheint hierbei schon relativ frühzeitig dysplastischen Veränderungen zu unterliegen. Der von Herlihy et al. beschriebene Insel-Typ, den man wohl als Vorläufer des ausgedehnten Circumferenz-Typs sehen muß, birgt, obgleich die Epithelveränderungen nicht so stark ausgeprägt sind und auch keine ulcerösen Läsionen auftreten, durchaus schon fehdifferenzierte Zellatypien (45).

IV. Histochemie

Gemessen an der ausführlichen licht- und elektronenmikroskopischen Beschreibung der Barrett-Mucosa hat die Histochemie ihrer schleimproduzierenden Zellen noch relativ wenig Beachtung gefunden.

Da die Barrett-Mucosa sekretorische und absorptive Zellen enthält, haben Berenson et al. ihre Enzymaktivitäten gemessen und mit denen normaler Magen- und Dünndarmschleimhaut verglichen. Alle getesteten Enzyme (Glucose-6-Phosphatase, Leucinaminopeptidase, alkalische und saure Phosphatase, 5-Nucleotidase) waren weniger aktiv als im Dünndarm, aber aktiver als im Magen. Zudem zeigt die Barrett-Mucosa keinerlei Disaccharidase-Aktivität (9). Das Zylinderepithel des Ösophagus ist also auch histochemisch vom Epithel des übrigen Gastrointestinaltraktes zu unterscheiden.

Im Barrett-Ösophagus kommt es nach Histaminstimulation zu einer Bildung von Salzsäure. Das HCL konnte bei dem Experiment von Ustach et al. wegen eines intragastral gelegenen Ballonkatheters zur Verhinderung gastroösophagealen Refluxes nicht aus dem Magen stammen (103). Auch Heitmann et al. berichten von einer Schleimhaut mit säureproduzierenden Belegzellen im Ösophagus (43). Belegzellen reagieren im übrigen auch in Corpusschleimhautheterotopien des cervikalen Ösophagus nach Pentagastrinstimulation mit einer Salzsäurebildung (74).

Es liegt die Vermutung nahe, daß u. a. säureproduzierende Corpusdrüsen peptische Läsionen induzieren können, wie sie in Form des Barrett-Ulcus häufig zu sehen sind.

Die Schleimproduktion der Barrett-Mucosa beinhaltet neutrale, saure und sulphierte Mucosubstanzen (29, 49, 58, 75, 86).

Die Zylinderzellen des Barrett-Ösophagus bilden überwiegend neutrale Mucine, vereinzelt auch Sialo- und Sulphomucine (58). Jass unterscheidet zwischen einem Zylinderepithel mit vorwiegend neutraler und einem mit überwiegend sulphierte Schleimproduktion (49). Letzteres ähnelt dem intestinalen Epithel, in dem die Zylinderzellen zwischen Becherzellen sitzen. Diese Zylinderzellen erfüllen jedoch nicht wie normale Enterozyten eine absorptive Funktion, sondern bilden im apikalen Cytoplasma Schleimtröpfchen und tragen keinen oder einen unterschiedlich entwickelten Bürstensaum. Da eine Hyperplasie dieser "Intermediärzellen" im Magen (69) und Colon (23, 53) in Verbindung mit intestinaler Metaplasie und Carcinom vorgefunden wird, muß diesen ubiquitär auftretenden, unreifen Zellen besondere Beachtung gelten (49).

Die Becherzellen der Barrett-Mucosa enthalten Sialo- und Sulphomucine und ähneln den Becherzellen im Dünn- oder Dickdarm (29, 33, 58).

Barrett-Mucosa und Adenocarcinom

Während die häufigste maligne Entartung im Ösophagus das Plattenepithelcarcinom darstellt und das Adenocarcinom im allgemeinen als Rarität gilt, entwickelt sich in der Barrett-Mucosa fast ausnahmslos diese Krebsform.

Seit Carrie auf ein Adenocarcinom im oberen Teil des Ösophagus, ausgehend von ektopter Magenschleimhaut, hingewiesen hat (18), sind von vielen anderen Autoren Adenocarcinome in der Barrett-Mucosa beschrieben worden (8, 35, 39, 73, 85, 93, 98). Die meisten Autoren sehen in der Barrett-Mucosa die prä maligne Vorstufe für das Adenocarcinom im distalen Ösophagus (2, 8, 10, 12, 15, 38, 39, 45, 61, 66, 67, 73, 75, 80, 81, 98, 100, 105).

In der Pathogenese des Adenocarcinoms auf dem Boden der Barrett-Mucosa spielen möglicherweise noch andere Faktoren, wie Nikotin- und Alkoholabusus, eine Rolle (91).

Die Barrett-Mucosa birgt häufig epitheliale Dysplasien und Carcinoma in situ (8, 10, 35, 44, 45, 66, 73, 79, 98). Das Adenocarcinom in der Barrett-Schleimhaut läßt sich morphologisch in zwei Varianten

unterscheiden. Die eine Form enthält meist dysplastische Zelltypen in einer proliferativen Zone, die an der Basis einer Krypte wie im normalen Colon oder einer foveolären Zone wie im normalen Magen oder Dünndarm liegt. Von der Basis dehnt sich die Dysplasie dann aus auf die ganze Breite des Epithels und der Drüsenstrukturen. Die zweite Form ähnelt der adenomatösen Neoplasie im Colon (65, 98).

Haggitt et al. berichten, daß 86 % der von ihnen beobachteten Adenocarcinome im unteren Ösophagus Reste einer Barrett-Mucosa erkennen lassen (35).

Die Kombination einer Refluxösophagitis, Zylinderepithelmetaplasie und Adenocarcinom des Ösophagus wird auch Dawson-Syndrom genannt (22).

Über die **Prognose des Adenocarcinoms** im Ösophagus läßt sich sagen, daß sich bisher weder chirurgische, noch chemo- bzw. strahlentherapeutische Behandlung als effektiv herausgestellt hat (12, 35, 39, 61, 100, 105).

Die Metastasierung in die Lymphknoten erfolgt schon bei oberflächlichem Tumorwachstum über das weite, submuköse Lymphsystem des unteren Ösophagus (27).

Die verschiedenen Differenzierungsgrade des Adenocarcinoms scheinen für die Prognose keine Rolle zu spielen (12, 80, 100, 105).

Eine 5-Jahresüberlebensrate von 0 - 7 % zeigt den geringen Erfolg therapeutischen Bemühens (12, 35, 39, 61, 105).

Zusammenfassend handelt es sich bei der Barrett-Mucosa nach den heutigen Kenntnissen um eine meistens erworbene, durch den Reiz gastroösophagealen Refluxes entstandene Epithelumwandlung. Die Barrett-Mucosa unterscheidet sich histologisch und histochemisch von dem Epithel des übrigen Verdauungstraktes und birgt das Risiko einer adenocarcinomatösen Entartung.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Zielsetzung

Zielsetzung dieser Arbeit ist, die Barrett-Mucosa hinsichtlich ihrer histologischen Besonderheiten anhand eines recht umfangreichen Biopsiematerials zu charakterisieren und unter besonderer Berücksichtigung der Histochemie in ihrer prämaligen Potenz zu werten.

Material und Methoden

Im Rahmen einer Doppelblindstudie wurde einem großen Patientenkollektiv mit nachgewiesenem Reflux Biopsiematerial aus dem unteren Drittel des Ösophagus entnommen.

Um zu gewährleisten, daß es sich tatsächlich um Material aus der Ösophaguswand und nicht aus der Cardia oder einer Hiatushernie handelt, wurden die Biopsien 5 cm oberhalb des endoskopisch zu sehenden und manometrisch determinierten unteren Ösophagussphinkters entnommen. Die Biopsien wurden sodann in Formalin fixiert, nach ihrer Einbettung in Paraffin gefärbt mit Hämatoxilin-Eosin (HE) und unter dem Lichtmikroskop untersucht.

I. Patienten

Von den 275 biopsierten Patienten der oben erwähnten Studie waren bei 71 Patienten anstelle des normalerweise im Ösophagus vorhandenen Plattenepithels Biopsien mit Zylinderepithelien nachzuweisen. Pro Patient wurden bis zu 4 Biopsien entnommen.

Das Vorkommen von Barrett-Mucosa im Präparat läßt sich nach folgender Tabelle zu den 71 ausgewählten Patienten zuordnen und quantitativ erfassen (Tab. 1).

Tabelle 1

Vorkommen von Barrett-Mucosa

Patienten	x auffällige Biopsien	= Präparate
48	1	48
19	2	38
2	3	6
2	4	8
71		100

Insgesamt gehen also genau 100 Präparate mit Barrett-Schleimhaut in die histologische und histochemische Untersuchung ein.

II. Histologische Kriterien

In der HE-Färbung sollen alle 100 Präparate, die als gemeinsames Charakteristikum die Zylinderepithelschleimhaut aufweisen, unter dem Lichtmikroskop auf folgende morphologischen Substrate hin beurteilt werden:

Schleimhauttypen

In Anlehnung an die von Paull et al. getroffene Einteilung der Barrett-Mucosa in verschiedene Schleimhauttypen (77) unterscheiden wir den Cardia-Typ mit cardialen, mucoiden Drüsen (Abb. 4), den Corpus-Typ mit Haupt- und Parietalzellen und den speziellen Zylinderepitheltyp ohne Drüsen oder nur mit Ösophagusdrüsen.

Ösophagusdrüsen

Als Ösophagusdrüsen oder Anteile derselben haben wir die Zellverbände bzw. Zellen definiert, die sich in der HE-Färbung wie seröse Zellen leuchtend rot dargestellt haben. Diese roten Zellen liegen entweder isoliert unterhalb des Oberflächenepithels oder inmitten mucoider Drüsen. (Abb. 1 - 3).

Becherzellen

Die den Becherzellen im Dünn- oder Dickdarm ähnlich sehenden Becherzellen der Barrett-Mucosa liegen vereinzelt oder zu mehreren zwischen den anderen zylindrischen Zellen des Oberflächenepithels oder in intestinal-metaplastischen Herden. (Abb. 6 f.).

Foveoläre bzw. villöse Hyperplasie

Das Oberflächenepithel kann von tiefreichen Foveolae oder einer zottenartig in das Lumen reichenden Hyperplasie geprägt sein. (Abb. 4, 5, 7).

Zylinderzellhyperplasie

Die einzelnen Zellen des Oberflächenepithels sind außerordentlich groß und langgestreckt mit einem basalliegenden Zellkern (Abb. 6).

Entzündung der Mucosa

Die Schleimhaut kann im Sinne einer chronischen Entzündung verändert sein, wie sie Heilmann für den Magen beschrieben hat (40). In dem vorliegenden Biopsiematerial entspricht die Entzündung dem Bild einer chronisch-atrophischen oder oberflächlichen Gastritis.

Intestinale Metaplasie

In der Schleimhaut können einzeln oder diffus verteilt intestinal-metaplastische Herde auftreten. Intestinale Metaplasien lassen sich unterscheiden in einem kompletten, ausgereiften, ruhenden Typ und einem inkompletten, unreifen, proliferierenden Typ (25). Der komplette Typ zeichnet sich durch eine Nachahmung der Dünndarmkrypten aus mit Enterozyten und Becherzellen, während der inkomplette Typ nur angedeutete Kryptenstrukturen bildet, die mit schleimproduzierenden Zylinderepithelien und Becherzellen besetzt sind. (Abb. 7 f.).

III. Histochemische Kriterien

Zur Charakterisierung der Qualität der Schleimproduktion in den verschiedenen schleimproduzierenden Zellen dienen spezielle Mucinfärbungen. Anhand der angewandten Färbungen lassen sich neutrale, saure und sulphierte Schleime unterscheiden.

Periodic acid-Schiff (PAS) färbt neutrale Glycoproteide magentarot. Die Rotfärbung entsteht durch die Reaktion freier Aldehydgruppen an Zucker mit dem Schiffschen Reagenz. Alcian blue pH 2,5-periodic acid-Schiff (AB-PAS) unterscheidet blaue (AB-positive), saure Mucine und magentarote (PAS-positive), neutrale Mucine. Die Blaufärbung entsteht durch Salzbildung mit sauren Carboxylgruppen an Glycoproteiden (72).

High iron diamine-alcian blue pH 2,5 (HID-AB) differenziert braunschwarze, saure Sulphomucine von grünen, sauren Sialomucinen. Die Schwarzfärbung entsteht bei Vorliegen stark saurer SO_3H -Gruppen an sulphierten Glycoproteiden (92).

Ergebnisse

I. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Alter der 71 untersuchten Patienten liegt zwischen 16 und 76 Jahren. Das mittlere Alter beträgt 48,4 Jahre.

50 Patienten sind männlichen und 21 Patienten weiblichen Geschlechts. Die männlichen Patienten haben ein mittleres Alter von 47,8 Jahren, die weiblichen Patienten ein geringfügig höheres Alter von 50,5 Jahren.

II. Ergebnis der Histologie

In den 100 HE-gefärbten Präparaten finden sich bei lichtmikroskopischer Betrachtung Corpus- und Cardiadrüsen sowie von diesen Drüsen freie Schleimhaut. Die von magendrüsensähnlichen Strukturen freie Mucosa erfüllt ein Kriterium, nach dem sie als spezielles Zylinderepithel bezeichnet wird. In 8 Fällen tritt Corpus- und Cardia-Typ in demselben Präparat auf.

Tabelle 2

Verteilung der Mucosa-Typen

	Präparate
Corpus-Typ	26
Cardia-Typ	37
Corpus- und Cardia-Typ	8
spezielles Zylinderepithel	29
Insgesamt	100

Ösophagusdrüsen finden sich in 33 Präparaten in allen Mucosatypen verteilt. Das Oberflächenepithel der Barrett-Mucosa ist in 52 Fällen von Becherzellen durchsetzt, in 76 foveolär bzw. villös gefaltet und in 73 mit hyperplastischen Zylinderepithelzellen ausgekleidet. (Tab. 3). Die hyperplastischen Zellen liegen bevorzugt (zu 60 %) in dem foveolär oder villös ausgeprägten Zylinderepithel.

In 93 Präparaten findet sich eine chronisch entzündete Schleimhaut. 74 Fälle zeigen Veränderungen im Sinne einer chronisch-atrophischen

Gastritis, in 19 Fällen ist die Mucosa wie bei einer oberflächlichen Gastritis verändert. Lediglich in 7 Präparaten ist keine entzündliche Reaktion ersichtlich.

Tabelle 3

Relative Häufigkeit morphologischer Merkmale in den Mucosa-Typen

A Corpus-Typ

B Cardia-Typ

C Corpus- und Cardia-Typ

D spezielles Zylinderepithel

	Ösophagus- drüsen	Becher- zellen	Foveoläre und villöse Hyperplasie	Zellhyper- plasie
A	19,2 % (5)	34,6 % (9)	80,8 % (21)	38,5 % (10)
B	43,2 % (16)	48,6 % (18)	70,3 % (26)	81,1 % (30)
C	75,0 % (6)	50,0 % (4)	87,5 % (7)	100,0 % (8)
D	20,7 % (6)	72,4 % (21)	75,9 % (22)	86,2 % (25)
Insgesamt	33	52	76	73

Bei 20 Patienten (28,2 % des Patientenkollektivs) finden sich in insgesamt 29 Präparaten intestinal-metaplastische Herde. Das Alter der Patienten reicht von 16 - 75 Jahre und beträgt im Durchschnitt 48,8 Jahre. 13 Patienten sind männlichen und 7 Patienten weiblichen Geschlechts. Alters- und Geschlechtsverteilung differieren demnach kaum von der des gesamten Patientenkollektivs.

Die intestinalen Metaplasien sind immer mit Becherzellen ausgestattet und liegen in 6 Fällen (20,7 %) in der Nachbarschaft von Ösophagusdrüsen. In allen Mucosa-Typen können intestinale Metaplasien gefunden werden (Tab. 4).

Tabelle 4

Relative Häufigkeit der intestinalen Metaplasien in den Mucosa-Typen

s. o.

	Intestinale Metaplasien
Corpus-Typ	15,4 % (4)
Cardia-Typ	29,7 % (11)
Corpus- und Cardia-Typ	12,5 % (1)
spezielles Zylinderepithel	44,8 % (13)
Insgesamt	29

Mit den intestinalen Metaplasien geht in 26 Fällen (89,7 %) eine Hyperplasie der Zylinderepithelzellen der Oberfläche sowie eine fo-veolär bzw. villös gestaltete Schleimhaut einher.

Die Mucosa ist bei Vorliegen einer intestinalen Metaplasie in 24 Fällen (82,8 %) im Sinne einer chronisch-atrophischen Gastritis alteriert. In 3 Präparaten (10,3 %) zeigt sich eine oberflächliche Entzündung und in den übrigen 2 Fällen (6,9 %) ist keine entzündliche Reaktion ersichtlich.

III. Ergebnis der Histochemie

Anhand der beschriebenen Methoden der Schleimdarstellung und -differenzierung konnten verschiedene Zelltypen näher charakterisiert werden.

Neben dem Schleimprodukt selbst färbte sich das Cytoplasma der Oberflächen und Drüsen bildenden Zylinderepithelzellen. Des weiteren zeigte sich eine Farbanreicherung in den Becherzellen und insbesondere in den intestinal-metaplastischen Herden.

Schleimqualität des oberflächenbildenden Zylinderepithels

Die PAS-Reaktion zeigt in 99 von 100 Präparaten eine deutliche Rotfärbung der Zylinderzellen. In einem Fall ergibt sich keinerlei Farbanreicherung (PAS-negativ). Die AB-PAS-Färbung bestätigt das Vorliegen neutraler Mucine, allerdings finden sich in 5 Fällen auch Zylinderzellen mit einem blauen Cytoplasma, das die Bildung sauren

Schleims anzeigt. In dem PAS-negativen Präparat zeigt sich in der AB-PAS-Darstellung eine ausschließliche Produktion sauren Mucins. (Tab. 5.1).

Die HID-AB-Färbung fällt in 95 Fällen negativ aus. In 5 Präparaten weist ein grünes Cytoplasma auf die Bildung von Sialomucin hin, das in dem PAS-negativen und AB-PAS-positiven Fall stark mit schwarzgefärbten, sulphomucinhaltigen Zylinderzellen durchsetzt ist. (Tab. 5.2).

Schleimqualität der Corpus- und Cardiadrüsen

In allen 71 Präparaten, die Corpus- und / oder Cardiadrüsen beinhalten, bildet das Drüsenepithel nach der PAS- und AB-PAS-Färbung ausschließlich neutrale Mucine. (Tab. 5.1).

Die HID-AB-Reaktion stellt hierbei ebenfalls keine sauren Mucine dar. (Tab. 5.2).

Schleimqualität der Ösophagusdrüsen

In 33 Präparaten finden sich Ösophagusdrüsenzellen. Sie stellen sich in der AB-PAS-Färbung in 21 Fällen (63,6 %) als neutralen Schleim produzierende Zellen dar. In 12 Fällen (36,4 %) derselben Färbung zeigen sie auch die Produktion von Sialomucinen an. (Tab. 5.1).

In der HID-AB-Färbung finden sich in 16 Präparaten (48,5 %) Sialo- bzw. Sulphomucine. Die übrigen 17 Präparate (51,5 %) bleiben ohne Farbanreicherung in der HID-AB-Darstellung.

Nur Sialo- bzw. Sulphomucine zeigen sich in je 3 Fällen (9,1 %), in Kombination treten sie in 10 Fällen (30,3 %) auf, sodaß sich beide Mucosubstanzen in jeweils 13 Präparaten (39,4 %) nachweisen lassen. (Tab. 5.2).

Schleimqualität der Becherzellen

Becherzellen liegen in 52 Präparaten vor. Sie bilden in der AB-PAS-Darstellung in 23 Präparaten (44,2 %) ihrer blaßroten Färbung nach neutralen Schleim. In den übrigen 29 Fällen (55,8 %) produzieren die Becherzellen auch Sialomucin. (Tab. 5.1).

Die HID-AB-Färbung ermöglicht in 35 Fällen (67,3 %) die Darstellung von Sialo- bzw. Sulphomucin. Die übrigen 17 Präparate (32,7 %) zeigen bei dieser Färbung keine Farbgebung in den Becherzellen.

Isoliert treten Sialomucine in 17 (32,7 %), Sulphomucine in 6 (11,5 %) und beide Mucine kombiniert in 12 (23,1 %) Fällen auf. Wir finden demnach in 29 Präparaten (55,8 %) Sialomucine und in 18 Präparaten (34,6 %) Sulphomucine. (Tab. 5.2).

Die Schleimqualität der Becherzellen in den einzelnen Mucosa-Typen ist in Tabelle 6 dargestellt.

Aufschluß über die Verteilung neutraler und saurer Mucine nach der AB-PAS-Darstellung gibt Tabelle 6.1.

Die Becherzellen bilden nach der HID-AB-Färbung im Corpus-Typ in 4 Fällen (44,4 %) Sialomucine und in keinem Fall Sulphomucine. Im Cardia-Typ treten isoliert Sialomucine in 5 Fällen (27,8 %), Sulphomucine in 1 Fall (5,6 %) und beide Mucine kombiniert in 6 Fällen (33,3 %) auf. Wir finden demnach in 11 Fällen (61,1 %) Sialomucine und in 7 Fällen (38,9 %) Sulphomucine. Der Corpus- und Cardia-Typ zeigt nur ein kombiniertes Auftreten von Sialo- und Sulphomucin in 3 Fällen (75,0 %). Im speziellen Zylinderepithel bilden die Becherzellen in 8 Fällen (38,1 %) ausschließlich Sialomucin, in 5 Fällen (23,8 %) nur Sulphomucin und in 3 Fällen (14,3 %) beide Mucine. Wir finden also in 11 Fällen (52,4 %) eine Produktion von Sialomucinen und in 8 Fällen (38,1 %) eine Bildung von Sulphomucinen. (Tab. 6.2).

Schleimqualität der Intestinalen Metaplasien

Intestinal-metaplastische Herde treten in 29 Präparaten auf. Sie bilden in der AB-PAS-Färbung in 6 Präparaten (20,6 %) nur neutrale Mucine, während in 23 Fällen (79,3 %) auch saure Mucine vertreten sind. (Tab. 5.1).

In der HID-AB-Färbung zeigen sich auf 28 Präparaten (96,6 %) saure Sulpho- bzw. Sialomucine. Isoliert liegen Sialomucine in 13 (44,8 %), Sulphomucine in 3 (10,3 %) und beide Mucosubstanzen nebeneinander in 12 (41,4 %) Fällen vor. Die intestinalen Metaplasien produzieren also in 25 Fällen (86,2 %) Sialomucine und in 15 Fällen (51,7 %) sulphatierte Mucine. (Tab. 5.2).

Tabelle 5.1

Schleimqualität nach AB-PAS *

E	Oberflächenepithel	(100)
F	Corpus- und Cardiadrüsen	(71)
G	Ösophagusdrüsen	(33)
H	Becherzellen	(52)
I	Intestinale Metaplasien	(29)

	neutral PAS-positiv (rot)	sauer AB-positiv (blau)
E	95,0 % (95)	5,0 % (5)
F	100,0 % (71)	-
G	63,6 % (21)	36,4 % (12)
H	44,2 % (23)	55,8 % (29)
I	20,7 % (6)	79,3 % (23)

* in Klammern die absoluten Zahlen

Tabelle 5.2

Schleimqualität nach HID-AB*, vgl. Tab. 5.1

	keine Färbung	Sialo- mucine (grün)	Sulpho- mucine (schwarz)	gemischte Mucine (grün- schwarz)
E	95,0 % (95)	4,0 % (4)	-	1,0 % (1)
F	100,0 % (71)	-	-	-
G	51,5 % (17)	9,1 % (3)	9,1 % (3)	30,3 % (10)
H	32,7 % (17)	32,7 % (17)	11,5 % (6)	23,1 % (12)
I	3,4 % (1)	44,8 % (13)	10,3 % (3)	41,4 % (12)

Tabelle 6.1

Schleimqualität der Becherzellen *
in den Mucosa-Typen nach AB-PAS

- A Corpus-Typ
- B Cardia-Typ
- C Corpus- und Cardia-Typ
- D spezielles Zylinderepithel

	neutral PAS-positiv (rot)	sauer AB-positiv (blau)
A	77,8 % (7)	22,2 % (2)
B	50,0 % (9)	50,0 % (9)
C	25,0 % (1)	75,0 % (3)
D	28,6 % (6)	71,4 % (15)
Insgesamt	23	29

* in Klammern die absoluten Zahlen

Tabelle 6.2

Schleimqualität der Becherzellen* in den Mucosa-Typen nach H1D-AB,
vgl. Tab. 6.1

	keine Färbung	Sialo- mucine (grün)	Sulpho- mucine (schwarz)	gemischte Mucine (grün- schwarz)
A	55,6 % (5)	44,4 % (4)	-	-
B	33,3 % (6)	27,8 % (5)	5,6 % (1)	33,3 % (6)
C	25,0 % (1)	-	-	75,0 % (3)
D	23,8 % (5)	38,1 % (8)	23,8 % (5)	14,3 % (3)
Insgesamt	17	17	6	12

IV. Individuelle Streuung histologischer und histochemischer Merkmale

In der vorliegenden Studie steht von 23 Patienten Biopsiematerial zur Verfügung, das in mehreren Biopsien Zylinderepithelmucosa zeigt (vgl. Tab. 1). Es lassen sich in den verschiedenen Biopsien ein und desselben Patienten nicht alle in den Einzelpräparaten vertretenen morphologischen Charakteristika unbedingt wiederfinden.

Bei 13 der oben erwähnten Patienten (56,5 %) lassen sich die zugehörigen Biopsien auf unterschiedliche Mucosa-Typen festlegen. Lediglich 3 von 9 Patienten mit mehreren auffälligen Biopsien weisen in allen entsprechenden Biopsien intestinale Metaplasien auf. Entsprechend erscheinen Becherzellen nur bei 10 von 17 Patienten in jeder Biopsie.

Histochemisch differieren in diesem Sinn die Schleimqualitäten der sezernierenden Zellen in den Biopsien eines jeweiligen Patienten. Die verschiedenen Mucosubstanzen einer Biopsie finden sich nicht unbedingt in entsprechenden Biopsien wieder. Die Mucine können wie oben angeführte morphologische Merkmale in ihrer semiquantitativen Ausprägung erheblich variieren.

DISKUSSION

Epidemiologie und Inzidenz

Das Alter der Patienten mit einem Barrett-Ösophagus oder Adenocarcinom wird in der Literatur zwischen 16 und 86 Jahren angesetzt (11, 12, 16, 35, 39, 45, 61, 75, 80, 98, 105). In der vorliegenden Studie findet sich eine vergleichbare Altersverteilung zwischen 16 und 76 Jahren bei einem mittleren Alter von 48,4 Jahren.

Die überwiegende Betroffenheit männlicher Patienten in einem Verhältnis von etwa 3 zu 1 (11, 12, 16, 45, 61, 75, 80, 105) besteht annähernd auch in unserem Patientenkollektiv mit 50 männlichen und 21 weiblichen Patienten.

Das Risiko, daß sich infolge anhaltender Refluxösophagitis eine Barrett-Mucosa entwickelt, wird in der Literatur mit 2 - 14 % angegeben (11, 15, 45, 75). In unserem Patientenkollektiv läßt sich bei 25,8 % eine solche Schleimhautumwandlung erkennen. Nur ein sorgfältiges Vorgehen bei der makroskopischen Lokalisierung und Mehr-

fachentnahme von Biopsiematerial aus dem entsprechenden Areal erlaubt, die Mucosaalteration in einem so hohen Prozentsatz festzustellen.

Selbst bei Kindern mit gastroösophagealem Reflux könnte die Entstehung einer Barrett-Mucosa weiter verbreitet sein als bisher angenommen. Die Schleimhautalteration tritt bei 13 % der betroffenen Kinder auf (21), dem Forschungsstand nach immerhin im oberen Inzidenzbereich der Erwachsenen.

Bis zu 10 % der Patienten mit einem Barrett-Ösophagus sollen in dem alterierten Segment ein Adenocarcinom entwickeln (8, 34, 73, 80). Dieser Prozentsatz ist möglicherweise zu hoch angesetzt, da den meisten Studien Daten der Prävalenz zugrunde liegen, d. h. das Adenocarcinom und die Barrett-Mucosa wurden zum gleichen Zeitpunkt festgestellt. Häufig führt nämlich erst das Adenocarcinom durch Ösophagoskopie, chirurgische Resektion oder Autopsie zur Entdeckung einer Barrett-Mucosa. Spechler et al. haben für das Adenocarcinom auf dem Boden einer Barrett-Mucosa eine Inzidenz ermittelt, die 40mal höher als in der allgemeinen Population gleichen Alters, aber in absoluten Zahlen gesehen doch niedrig ist (91).

In welcher Inzidenz eine Regression der Barrett-Mucosa zu erwarten ist, bleibt bislang ungeklärt (101).

Histologie

Die zahlreichen und zum Teil widersprüchlichen Berichte über die Zell- und Drüsenarten und ihre Anordnung in der Barrett-Mucosa (11, 37, 67, 75, 77) sind erst durch umfangreiche Studien an vollständigen Organpräparaten in ihrer Aussage angemessen einzuordnen. Thompson hat dabei sämtliche bisher beschriebenen Zell-, Drüsen- und Oberflächenstrukturen in engster Nachbarschaft innerhalb der Barrett-Schleimhaut nachweisen können (98). Diesem bunten Mosaik morphologischer Charakteristika kann eine willkürliche Einteilung in bestimmte Schleimhauttypen nur bedingt Rechnung tragen.

Wir finden in den einzelnen Präparaten am häufigsten Schleimhautinseln vom Cardia-Typ, dem folgen der Corpus-Typ und das von Magendrüsen freie Zylinderepithel (vgl. Tab. 2). Dieses spezielle Zylinderepithel zeichnet sich überdies durch Becherzellen und villöse Hyperplasie aus, wie es Paull et al. (a.a.O) beschrieben haben

Diese morphologischen Merkmale sind allerdings in hohem Maß ebenfalls im Corpus- und Cardia-Typ vertreten. Denn das Oberflächenepithel dieser beiden Schleimhauttypen ist in bis zu 50 % der Präparate mit Becherzellen besetzt und in bis zu 87,5 % der Fälle villös hyperplastisch ausgebildet (vgl. Tab. 3).

Daraus ergibt sich unweigerlich aufgrund recht unspezifischer Unterscheidungsmerkmale eine Verschiebung der Einteilungskategorien bis zur Infragestellung angewandter histologischer Einteilung. Dafür sprechen überlieferte Daten aus etlichen Studien, nach denen das Vorkommen der Mucosatypen mit großer Diskrepanz dokumentiert wird. So haben Spechler et al. aus Biopsiematerial von 107 Patienten in 64 % der Fälle spezielles Zylinderepithel erkannt, während die beiden anderen Mucosatypen nur in 33 % bzw. 39 % aufgetreten sind (91). Im Gegensatz dazu finden sich nach einer Studie an Kindern mit Barrett-Ösophagus überwiegend Corpus-Typ, dem folgen Cardia-Typ und in den seltensten Fällen spezielles Zylinderepithel (21). Um diese breite Skala exemplarisch zu vervollständigen, wird an anderer Stelle in absteigender Reihenfolge von Cardia-Typ über spezielles zu Fundusepithel berichtet (45).

In 33 Präparaten treten sogenannte Ösophagusdrüsen zutage, die am häufigsten in der Schleimhaut des Cardia-Typs, aber auch im Corpus-Typ sowie dem speziellen Zylinderepithel zu finden sind (vgl. Tab. 3). Diese Ösophagusdrüsenstrukturen sind, wie bereits von Haggitt et al. vermutet (35), gegebenenfalls als möglicher Ausgangspunkt der Epithelumwandlung in Betracht zu ziehen (Abb. 3). Die Ösophagusdrüsen kommen in jedem Fall regelmäßig in der Barrett-Schleimhaut vor (35, 98).

Becherzellen sind in allen Mucosa-Typen zu finden, im speziellen Zylinderepithel mit 72,4 % auffallend häufig (vgl. Tab. 3) und zahlreich verstreut zwischen den Zylinderzellen des Oberflächenepithels.

Die Schleimhautoberfläche erweist sich im Durchschnitt bei annähernd 80 % aller Mucosatypen als villös hyperplastisch. Beim speziellen Zylinderepithel ist dies besonders stark ausgeprägt (vgl. Tab. 3). Im Corpus- und Cardia-Typ können darüber hinaus tiefreichende Foveolae ausgebildet sein.

Die Zylinderepithelzellen sind im Durchschnitt bei annähernd 75 % aller Mucosatypen hyperplastisch und in 60 % der Fälle auch in dem villiformen Epithel gelegen. Sie finden sich weit weniger im Corpus-Typ als in den übrigen Schleimhauttypen (vgl. Tab. 3).

In nahezu allen Präparaten jeden Schleimhauttyps ist die Mucosa chronisch entzündet. Im wesentlichen entspricht sie in ca. 75 % der der Fälle dem Bild einer chronisch-atrophischen Gastritis. Bei ca. 20 % der Fälle ist die Schleimhaut wie bei einer oberflächlichen Gastritis verändert. In diesem Zusammenhang ist, Untersuchungen von Siurala et al. zufolge, beachtenswert, daß sich im Verlauf von durchschnittlich 19 Jahren aus der Oberflächengastritis eine chronisch-atrophische Gastritis entwickelt (88). Diese Form der Gastritis kann einen Strukturwandel mit Änderung der Differenzierung und Proliferation durchmachen, der als Vorläufer einer malignen Entartung gesehen werden muß (89).

Im Magen ist die intestinale Metaplasie mit einer chronisch-atrophischen Gastritis vergesellschaftet (54, 71). In unserem Patientenkollektiv korreliert die intestinale Metaplasie in 82,8 % der Fälle mit dement-sprechenden Veränderungen in der Barrett-Mucosa.

Intestinale Metaplasien finden sich bei fast 30 % der untersuchten Patienten. Die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit intestinaler Metaplasie ist mit der des gesamten Patientenkollektivs nahezu kongruent. Die intestinal-metaplastischen Herde entwickeln sich vornehmlich im speziellen Zylinderepithel und Cardia-Typ (vgl. Tab. 4). Diese Herde beinhalten reichlich Becherzellen und das Oberflächenepithel ist in 90 % der Fälle mit hyperplastischen Zylinderepithelzellen besetzt und foveolär bzw. villös entwickelt.

Auf die mögliche Bedeutung intestinaler Metaplasien als Wegbereiter einer malignen Entartung in der Barrett-Mucosa wird nach der Diskussion ihrer histochemischen Besonderheiten näher eingegangen.

Histochemie

Die Barrett-Mucosa ist befähigt, eine auffallend reiche Produktion an diversen Schleimsubstanzen hervorzubringen. Dabei ergibt sich eine unterschiedliche Verteilung neutraler, saurer und sulphatierter Mucine in den verschiedenen morphologischen Substraten.

Die Zylinderzellen des Oberflächenepithels bilden zu 95 % neutrale Mucine, vereinzelt aber auch Sialo- und Sulphomucine (vgl. Tab. 5). In unserem Patientenkollektiv kann die von Jass getroffene Einteilung in überwiegend neutrale und überwiegend sulphatierte Mucine der Zylinderzellen nur bedingt Bestätigung finden (49). Wir sehen zwar gelegentlich Sialomucin, aber in nur einem Fall bilden die Zylinderzellen vornehmlich Sulphomucin. Die beiden Studien sind insofern schwer vergleichbar, als Jass seine Untersuchungen zum Großteil an tumorumgebener Schleimhaut angestellt hat. Saure und sulphatierte Schleimsubstanzen in Zylinderepithelzellen sind allerdings auch von anderen Autoren beschrieben worden, wobei Lee in immerhin über 70 % seiner Biopsien vereinzelt Sialo- und Sulphomucine gefunden hat (58, 75, 86). Die Zylinderzellen unterscheiden sich trotz ihrer histologischen Ähnlichkeit von den normalen schleimproduzierenden Zellen der Magenoberfläche, die nur neutralen Schleim produzieren (29, 33). Die Zylinderzellen der Barrett-Mucosa sind auch nicht mit den normalen absorptiven Enterozyten vergleichbar, da sie zu keiner Lipidabsorption befähigt sind (99). Sie enthalten nur Spuren von Dünndarmenzymen und zeigen keinerlei Aktivität der Disaccharidase (9). Da die Zylinderzellen der Barrett-Schleimhaut keiner anderen Zelle des Gastrointestinaltraktes zuzuordnen sind, hat Jass sie als Intermediärzellen bezeichnet (49).

Die mucoiden Cardiadrüsen und mucoiden Anteile der Corpusdrüsen (Nebenzellen) bilden wie im Magen ausschließlich PAS-positives, neutrales Mucin. Dieses Ergebnis stimmt mit den histochemischen Untersuchungen von Jass überein (49).

Die Schleimqualität der Ösophagusdrüsen unterscheidet sich nicht von der im normalen Ösophagus. Die glandulae oesophageae bilden neben PAS-positivem, neutralem Mucoid auch saure und sulphatierte Mucosubstanzen (vgl. Tab. 5).

Zwischen den Zylinderzellen des Oberflächenepithels liegen in 52 % der Fälle schleimproduzierende Becherzellen, die in weit größerem Ausmaß zur Bildung saurer Mucine befähigt sind als die Zylinderzellen. Sie zeigen nach der AB-PAS-Reaktion in 55,8 % und in der HID-AB-Darstellung sogar in 67,3 % eine saure Cytoplasmareaktion, die in 55,8 % Sialomucin und in 34,6 % Sulphomucin hervorbringt (vgl. Tab. 5). Diese Becherzellen ähneln den Becherzellen im Dünn-

oder Dickdarm (29, 33). Die Betrachtung der Mucinqualität der Becherzellen in den verschiedenen Mucosatypen läßt, wie aus Tabelle 6.2 ersichtlich, keine besondere Präferenz für Sialo- oder Sulphomucine in einem bestimmten Typ erkennen.

Die bei weitem häufigste und stärkste Produktion saurer und sulphatierter Mucosubstanzen bringen die intestinal-metaplastischen Herde im Barrett-Ösophagus hervor. Sie bilden nach der AB-PAS- und der HID-AB-Darstellung in 79,3 % bzw 96,5 % saures Mucin. Dabei finden sich in den intestinalen Metaplasien in insgesamt 86,2 % Sialomucine und in 51,7 % auch Sulphomucine (vgl. Tab. 5). In einem Fall läßt sich eine fast adenomatöse Form der intestinalen Metaplasie mit Produktion von ausschließlich Sulphomucin beobachten. Die Relation der verschiedenen Mucosubstanzen verschiebt sich zugunsten einer überwiegender Sulphomucinbildung in hochdifferenzierten Tumorarealen, während hauptsächlich Sialo- und neutrale Mucine in wenig differenzierten Arealen anzutreffen sind (49). Daraus ergibt sich die Frage, inwieweit die schleimbildende Form der intestinalen Metaplasie in einem ursächlichen Zusammenhang mit einer Tumorentwicklung im Ösophagus stehen kann. Dazu mögen vergleichende Betrachtungen der Magenschleimhaut dienen, in der sich diese Form der inkompletten intestinalen Metaplasie ebenfalls finden läßt.

Intestinale Metaplasie und Adenocarcinom

Die Entwicklung eines Adenocarcinoms im Ösophagus findet fast ausschließlich in der Barrett-Mucosa statt. Welche Schleimhautveränderungen die Ausbildung eines solchen Carcinoms bedingen oder begünstigen, ist noch nicht endgültig geklärt. Daher wird bisher die Barrett-Mucosa generell als prämaligene Vorstufe zum Adenocarcinom gesehen (2, 8, 10, 12, 15, 38, 39, 45, 61, 66, 67, 73, 75, 80, 81, 98, 100, 105). Besondere Bedeutung für die maligne Entartung der Barrett-Mucosa scheint den sich hier entwickelnden intestinalen Metaplasien zuzukommen.

Entsprechenden Untersuchungen der Magenschleimhaut zufolge treten intestinale Metaplasien in einem hohen Prozentsatz in Carcinommägen auf. Das Carcinom des intestinalen Typs ist in bis zu 91 % mit einer intestinalen Metaplasie vergesellschaftet (56). Sie muß als Matrix eines Großteils der Carcinommägen intestinalen Typs angesehen wer-

den (47, 64), während das diffus wachsende Magencarcinom sowohl aus der intestinalen Metaplasie als auch aus der nicht metaplastisch umgewandelten Schleimhaut entstehen kann (41).

Das intestinal-metaplastische Epithel im Magen unterliegt offenbar unterschiedlichen Differenzierungsgraden. Die verschiedenartige Enzymsausstattung (96), unterschiedliche Schleimproduktion (32, 59) und das Differenzieren in einen ruhenden und proliferierenden Typ der intestinalen Metaplasie (25) deuten auf verschiedene Arten der intestinalen Metaplasie, die in der Beziehung zwischen der intestinalen Metaplasie und dem Carcinom von Bedeutung sein können.

So ist insbesondere bei malignen Prozessen im Magen die Produktion sulphatierter Schleime pathologisch gesteigert (32, 41, 59, 69, 95). Dabei zeigen intestinal-metaplastische Herde in Carcinomumgebung sulphatierte Schleimssubstanzen im Gegensatz zu den in der intestinalen Metaplasie üblicherweise vorkommenden neutralen Glycoproteiden (32, 59); im Magen ist das Adenocarcinom des intestinalen Typs mit einer Form der intestinalen Metaplasie assoziiert, die überwiegend Sulphomucine produziert (42, 48, 64, 87), während intestinale Metaplasien, die ausschließlich neutrale Glycoproteide bilden, mit benignen Läsionen verbunden sind (48).

Analog darf die intestinale Metaplasie im Barrett-Ösophagus, die in hohem Maße saure oder gar sulphatierte Schleimssubstanzen bildet, in ihrer Bedeutung als mögliche Matrix für das Adenocarcinom des Ösophagus nicht unterschätzt werden. Dieser Rückschluß scheint umso zwingender, als vergleichende Untersuchungen von Adenocarcinomen der Cardia und Adenocarcinomen auf dem Boden des Barrett-Ösophagus eine weitgehende Übereinstimmung in der Morphologie und Histochemie der produzierten Schleimssubstanzen zeigen (52). Beide Carcinome bilden überwiegend saure Mucine. Daraus ergibt sich die Frage, ob nicht beide Adenocarcinome histogenetisch gleichen Ursprungs sind und analog dem Adenocarcinom des Magens die maligne Entartung in der Barrett-Mucosa auf dem Boden einer intestinalen Metaplasie beginnt.

In diesem Zusammenhang sei noch darauf hingewiesen, daß sich in den letzten Jahren eine relative Zunahme der Adenocarcinome in Cardia und unterem Ösophagus gegenüber distalen Magencarcinomen abzeichnet (5, 17).

Therapie der Barrett-Mucosa

Weder chirurgische noch internistische Maßnahmen, die durch Verhinderung gastroösophagealen Refluxes eine Rückbildung der Barrett-Mucosa einleiten sollen, haben bisher zu befriedigenden Ergebnissen geführt.

Eine medikamentöse Antirefluxtherapie mit Antacida und H_2 -Antagonisten führt nicht zu einer Regression der Barrett-Schleimhaut (55, 106). Auch die zusätzliche Behandlung mit Bethanechol, das am unteren Ösophagussphinkter zu einer Verminderung der Refluxepisodes führt, hat keinen überzeugenden Heilerfolg erbracht (28), wenngleich in einer Studie von einer Rückbildung der Barrett-Mucosa berichtet wird (76).

Eine erfolgreiche chirurgische Antirefluxtherapie erreicht ebenso bei nur wenigen Patienten den erwarteten Wiederaufbau mit Plattenepithel (13, 38, 62, 63, 73, 81). Sie vermag wohl bestehende Ulcera im Zylinderepithel und entzündliche Veränderungen im angrenzenden Plattenepithel zu beheben, nicht aber die Barrett-Schleimhaut als solche zu beseitigen (16). Nur in seltenen Fällen soll es trotz anhaltendem, wenn auch vermindertem Reflux nach chirurgischer Intervention zu einer Restitution der Mucosa gekommen sein (13).

Offenbar vermag eine erfolgreich durchgeführte chirurgische Antirefluxtherapie selbst die Entwicklung eines Adenocarcinoms auf dem Boden der Barrett-Schleimhaut nicht unbedingt zu verhindern (35, 38, 73, 90).

Daher sollte jeder Barrett-Ösophagus, selbst wenn er nicht mehr von Magen- oder Darminhalt irritiert ist, langfristig kontrolliert werden. Regelmäßige Endoskopien mit Entnahme mehrerer Biopsien und zytologischer Untersuchung sind angezeigt (38, 73, 106). Es stellt sich allerdings die Frage, ob Risiken und Kosten einer wiederholten endoskopischen Überwachung in einer adäquaten Relation zu dem Risiko stehen, ein Adenocarcinom zu entwickeln (91). In jedem Fall soll bei Patienten, für die eine Ösophagektomie angezeigt ist, sorgfältig darauf geachtet werden, daß das gesamte Zylinderepithel tragende Segment entfernt wird, um der Entstehung eines Adenocarcinoms den Boden zu nehmen (38).

Schlußbetrachtung

Nach den histologischen und histochemischen Ergebnissen dieser Arbeit liegt die pathologische Bedeutung der Barrett-Mucosa insbesondere in dem speziellen Zylinderepithel. Dieses Epithel ist meist villös hyperplastisch und mit zahlreichen Becherzellen besetzt. Sie produzieren Sialo- und Sulphomucine, die in Becherzellen der normalen Magenschleimhaut nur in geringem Maß, wenn überhaupt, vorkommen. Zudem liegen in dem speziellen Zylinderepithel häufig intestinale Metaplasien mit einer gleichfalls abnormen Sialo- und Sulphomucinproduktion. Im Magen ist das Adenocarcinom des intestinalen Typs meist mit einer intestinalen Metaplasie assoziiert, die vornehmlich Sulphomucine bildet. Eine analoge Entwicklungsmöglichkeit für das Adenocarcinom im distalen Ösophagus scheint naheliegend. In diesem Zusammenhang ist beachtenswert, daß in unmittelbarer Umgebung des Adenocarcinoms im unteren Ösophagus spezielles Zylinderepithel vorzufinden ist (91).

Die bisher übliche histologische Einteilung der Barrett-Mucosa in verschiedene Schleimhauttypen läßt sich nicht eindeutig vornehmen, da auch der Corpus- und Cardia-Typ häufig Merkmale des speziellen Zylinderepithels tragen. Aufschluß über die Bedeutung der alterierten Schleimhaut liefern vielmehr, wie oben beschrieben, Untersuchungen der jeweiligen Mucosubstanzen. Den Corpus- und Cardiadrüsen alleine kommt wohl keine klinische Bedeutung zu, denn sie verhalten sich färberisch und sicherlich auch funktionell wie die entsprechende Magenschleimhaut. Um der pathologischen Relevanz des speziellen Zylinderepithels im distalen Ösophagus Rechnung zu tragen, sollte nur noch die Schleimhaut mit speziellem Zylinderepithel als Barrett-Mucosa bezeichnet werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Differenzierung der Barrett-Mucosa hinsichtlich ihrer histologischen und histochemischen Besonderheiten, um eine Aussage über ihre pathologische Bedeutung treffen zu können.

Von 275 Patienten mit gastroösophagealem Reflux, die im Rahmen einer Doppelblindstudie erfaßt waren, zeigen 71 Patienten im distalen Ösophagus Zylinderepithelien. 50 Patienten sind männlichen und 21 Patienten weiblichen Geschlechts in einem mittleren Alter von 47,8 bzw. 50,5 Jahren.

In insgesamt 100 Biopsien der 71 Patienten finden sich in 26 % Corpus-, in 37 % Cardia-Typ und in 8 % beide Mucosatypen. In 29 % aller Biopsien ist das Zylinderepithel frei von Magendrüsen. Dieses sogenannte spezielle Zylinderepithel besteht in 86,2 % aus hyperplastischen Zylinderzellen, ist in 72,4 % mit Becherzellen besetzt und in 75,9 % villös hyperplastisch. Intestinale Metaplasien finden sich in 29 % aller Biopsien, überwiegend im speziellen Zylinderepithel. Die o. g. Merkmale des speziellen Zylinderepithels bestimmen häufig das Bild der übrigen Schleimhauttypen, sodaß die bisher übliche histologische Einteilung der Barrett-Mucosa nicht eindeutig ist.

Die Histochemie der Mucosubstanzen gibt weiter Aufschluß über Morphogenese und Bedeutung der Barrett-Schleimhaut. Corpus- und Cardiadrüsen bilden ausschließlich neutrale Mucine und entsprechen den Verhältnissen in der normalen Magenschleimhaut. Die Becherzellen des speziellen Epithels produzieren reichlich Sialo- und / oder Sulphomucine, die im Oberflächenepithel der Magenschleimhaut nicht gefunden werden. Das bedeutet, daß das Epithel der Barrett-Mucosa nicht ein in den Ösophagus versetztes Epithel ist, sondern einen eigenständigen Epitheltyp darstellt, dessen Ausgangsort jedoch noch nicht geklärt ist. Die stärkste Produktion von Sialo- und / oder Sulphomucin findet in den intestinalen Metaplasien statt. Analog dem Magencarcinom des intestinalen Typs kommen sulphomucinreiche intestinale Metaplasien auch als Matrix des Adenocarcinoms im distalen Ösophagus in Betracht. Daher sollten Patienten, die diese Barrett-Mucosa mit pathologischer Sialo- und insbesondere Sulphomucinproduktion ausgebildet haben, nachuntersucht werden.

Unter diesen Gesichtspunkten sollte von Barrett-Mucosa nur gesprochen werden, wenn auch das spezielle Zylinderepithel vorliegt. Es zeigt an, daß sich unter den Bedingungen eines chronischen, pathologischen Refluxes ein spezieller Epitheltyp ausgebildet hat, der eine prospektive Potenz zur malignen Entartung aufweist.

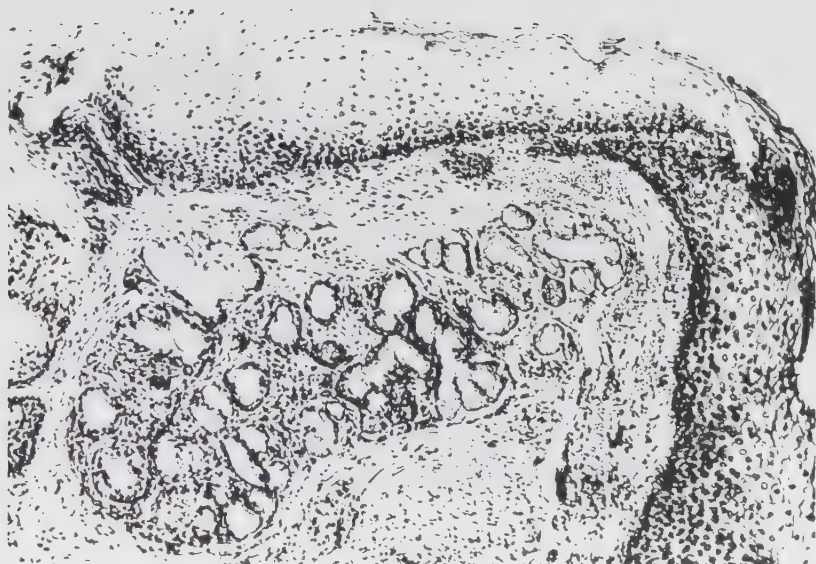


Abbildung 1

Ösophagusdrüsen unterhalb des Plattenepithels, ein Komplex aus tubulären, mucoiden Drüsen mit Endstücken. HE, 75 x.

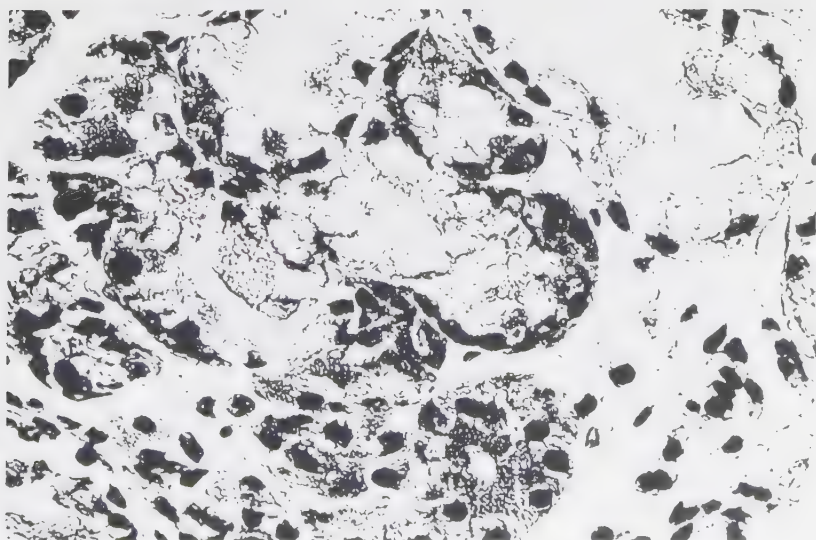


Abbildung 2

"Seröse" Zellen in den Endstücken der Ösophagusdrüsen. HE, 200 x.



Abbildung 3

Ösophagusdrüsen mit einem Ausführungsgang im Plattenepithel, möglicher Ausgangspunkt der Barrett-Mucosa. HE, 75 x.



Abbildung 4

Foveolen und Cardia-Drüsen in der linken und mittleren Bildhälfte, rechts angrenzend Plattenepithel. HE, 75 x.

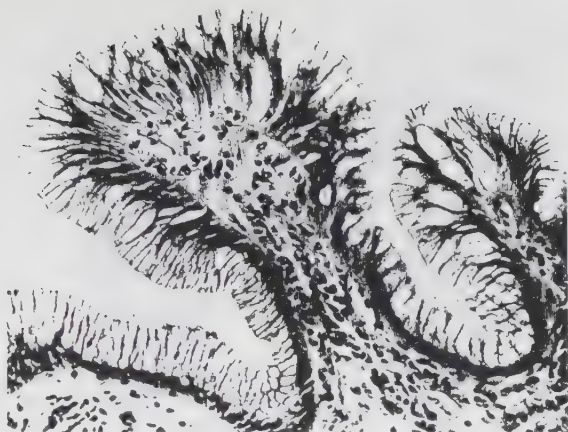


Abbildung 5

Villös hyperplastischer Schleimhauttyp (spezielles Zylinderepithel).
HE, 120 x.



Abbildung 6

Becherzellen zwischen hyperplastischen Zylinderepithelzellen. HE,
150 x.

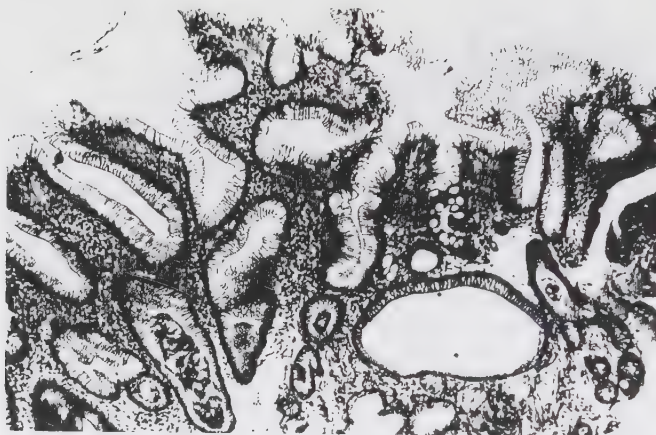


Abbildung 7

Villös hyperplastischer Schleimhauttyp mit intestinaler Metaplasie.
HE, 75 x.



Abbildung 8

Intestinale Metaplasie vom proliferierenden Typ mit überwiegend sul-
phatierter Mucinproduktion. HE, 75 x.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAMS, L.; HEATH, D.:
Lower oesophagus lined with intestinal and gastric epithelia.
Thorax 20 (1965) 66-72.
2. ADLER, R. H.; RODRIGUEZ, J.:
The association of hiatus hernia and gastrointestinal malignancy.
J Thorac Surg 37 (1959) 553.
3. ADLER, R. H.:
The lower esophagus lined by columnar epithelium.
J Thorac Cardiovasc Surg 45 (1963) 13-34.
4. ALLISON, P. R.; JOHNSTONE, A. S.:
The oesophagus lined with gastric mucous membrane.
Thorax 8 (1953) 87-101.
5. ANTONIOLI, D. A.; GOLDMAN, H.:
Changes in the location and type of gastric adenocarcinoma.
Cancer 50 (1982) 775.
6. BARRETT, N. R.:
Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'.
Br J Surg 38 (1950) 175-182.
7. BARRETT, N. R.:
The lower esophagus lined by columnar epithelium.
Surgery 41 (1957) 881-894.
8. BELLADONNA, J. A.; HAJDU, S. I.; BAINS, M. S. et al.:
Adenocarcinoma in situ of Barrett's esophagus diagnosed by
endoscopic cytology.
N Engl J Med 291 (1974) 895-896.
9. BERENSON, M. M.; HERBST, J. J.; FRESTON, J. W.:
Enzyme and ultrastructural characteristics of esophageal co-

lumnar epithelium.

Am J Dig Dis 19 (1974) 895-907.

10. BERENSON, M. M.; RIDDELL, R. H.; SKINNER, D. B.; FRESTON, J. W.:
Malignant transformation of esophageal columnar epithelium.
Cancer 41 (1978) 554-561.
11. BORRIE, J.; GOLDWATER, J.:
Columnar cell-lined esophagus: Assessment of etiology and treatment.
J Thorac Cardiovasc Surg 71 (1975) 826-835.
12. BOSCH, A.; FRIAS, Z.; CALDWELL, W. L.:
Adenocarcinoma of the esophagus.
Cancer 43 (1979) 1557.
13. BRAND, D.; YLVISAKER, J. T.; GELFAND, M; POPE, C. E.:
Regression of columnar esophageal (Barrett's) epithelium after antireflux surgery.
N Engl J Med 302 (1980) 844-848.
14. BREMNER, C. G.; LYNCH, V. P.; ELLIS, F. H. jr.:
Barrett's esophagus: Congenital or aquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog.
Surgery 68 (1970) 209-221.
15. BURBIGE, E. J.; RADIGAN, J. J.:
Characteristics of the columnar-cell-lined (Barrett's) esophagus.
Gastrointest Endosc 25 (1979) 133-136.
16. BURGESS, J. N.; PAYNE, W. S.; ANDERSON, H. A. et al.:
Barrett esophagus: The columnar-epithelial-lined lower esophagus.
Mayo Clin Proc 46 (1971) 728-734.
17. CADDY, B.; RAMSDEN, D. A.; STEIN, A.; HAGGITT, R. C.:
Gastric cancer: Contemporary aspects.
Am J Surg 133 (1977) 423.

18. CARRIE, A.:
Adenocarcinoma of the upper end of the esophagus arising from ectopic gastric epithelium.
Br J Surg 37 (1950) 474.
19. CHIARI, H.; WANKE, M.:
Oesophagus.
In: Doerr, W.; Seifert, G.; Uehlinger, E. (Hrsg.): Spezielle patholog. Anatomie, Bd. II.1, Berlin Heidelberg New York 1971.
20. COHEN, B. R.; WOLF, B. S.; JANOWITZ, H. D.:
Correlation of manometric, oesophagoscopy and radiological findings in the columnar-lined gullet (Barrett syndrome)
Gut 4 (1963) 406-412.
21. DAHMS, B. B.; ROTHSTEIN, F. C.:
Barrett's esophagus in children: A consequence of chronic gastroesophageal reflux.
Gastroenterology 86(1984) 318-323.
22. DAWSON, J. L.:
Adenocarcinoma of the middle oesophagus arising in an esophagus lined by gastric (parietal) epithelium.
Br J Surg 51(1964) 51.
23. DAWSON, P. A.; FILIPE, M. I.:
An ultrastructural and histochemical study of mucin changes in the colonic mucosa adjacent to and remote from carcinoma.
Cancer 37 (1976) 2388-2398.
24. DE LA PAVA, S.; PICKREN, J. W.; ADLER, R. H.:
Ectopic gastric mucosa of the esophagus: A study on histogenesis.
NY State J Med 64 (1964) 1831-1835.
25. EDER, M.; WIEBECKE, B.; KLEIN, H. J.:
Pathologisch-anatomische Aspekte der Krebsvorstufen des Gastrointestinaltraktes.
Chirurg 41 (1970) 97.

26. EMERY, J. L.; HADDADIN, A. J.:
Gastric-type epithelium in the upper esophageal pouch in children with TE fistula.
J Pediatr Surg 6 (1971) 449-453.
27. ENTERLINE, H. T.; THOMPSON, J. J.:
Surgical pathology of the esophagus.
In: Silverberg, S. G. (ed.): Principles and Practices of Surgical Pathology, New York 1982.
28. EVERHART, C. W.; HUMPHRIES, T. J.:
Medical treatment of Barrett's esophagus with bethanechol: Report of three cases with prolonged follow-up.
Gastroenterology 74 (1978) 1033.
29. FILIPE, M. I.:
Mucins in the human gastrointestinal epithelium: A review.
Invest Cell Pathol 2 (1979) 195-216.
30. GEBOES, K.; DESMET, V.:
Histology of the esophagus.
Front Gastrointest Res 3 (1978) 1-17.
31. GOLDMAN, M. C.; BECKMAN, R. C.:
Barrett syndrome: Case report with discussion about concepts of pathogenesis.
Gastroenterology 39 (1960) 104-110.
32. GOLDMAN, H.; MING, S. C.:
Fine structure of intestinal metaplasia and adenocarcinoma of the human stomach.
Lab Invest 18 (1968) 203-210.
33. GOLDMAN, H.; MING, S. C.:
Mucins in normal and neoplastic gastrointestinal epithelium: Histochemical distribution.
Arch Pathol 85 (1968) 580-586.

34. GOLDMAN, H.; ANTONIOLI, D. A.:
Mucosal biopsy of the esophagus, stomach and proximal duodenum.
Hum Pathol 13 (1982) 423-448.
35. HAGGITT, R. C.; TRYZELAAR, J.; ELLIS, F. H. jr.; COLCHER, H.:
Adenocarcinoma complicating columnar epithelium-lined (Barrett's) esophagus.
Am J Clin Pathol 70 (1978) 1-5.
36. HAMILTON, S. R.; YARDLEY, J. J.:
Acquisition of columnar (Barrett type) epithelium in the distal esophagus after partial esophagogastrectomy.
Lab Invest 32 (1975) 425.
37. HAMILTON, S. R.; YARDLEY, J. H.:
Regeneration of cardiac type mucosa and acquisition of Barrett mucosa after esophagogastrectomy.
Gastroenterology 72 (1977) 669-675.
38. HAMILTON, S. R.; HUTCHEON, D. F.; RAVICH, W. J. et al.:
Adenocarcinoma in Barrett's esophagus after elimination of gastroesophageal reflux.
Gastroenterology 86 (1984) 356-360.
39. HAWE, A.; PAYNE, W. S.; WEILAND, L. H. et al.:
Adenocarcinoma in the columnar epithelial lined lower (Barrett) esophagus.
Thorax 28 (1973) 511-514.
40. HEILMANN, K. L.:
Gastritis: Ursache und Bedeutung.
Fortschr Med 94 (1976) 1879.
41. HEILMANN, K. L.:
Gastritis - Intestinale Metaplasie - Karzinom: Vergleichende quantitative und qualitative morphologische Untersuchungen.
In: Bartelheimer, H.; Kühn, H. A.; Becker, V.; Stelzner, F. (Hrsg.): Gastroenterologie u. Stoffwechsel, Bd. XIII, Stuttgart 1978.

42. HEILMANN, K. L.; HÖPKER, W. W.:
Loss of differentiation in intestinal metaplasia in cancerous
stomachs: A comparative morphologic study.
Pathol Res Pract 164 (1979) 249-258.
43. HEITMANN, P; STRAUSZER, T.; SAPUNAR, J.; LARRAIN, A.:
Lower esophagus lined with columnar epithelium: Morphological
and physiological correlation.
Gastroenterology 53 (1967) 611.
44. HERBST, J. J.; BERENSON, M. M; McCLOSKEY, D. W.; WISER, W.C.:
Cell proliferation in esophageal columnar epithelium (Barrett's
esophagus).
Gastroenterology 75 (1978) 683-687.
45. HERLIHY, K. J. ; ORLANDO, R. C.; BRYSON, J. C. et al.:
Barrett's Esophagus: Clinical, endoscopic, histologic, mano-
metric and electrical potential difference characteristics.
Gastroenterology 86 (1984) 436-443.
46. IASONE, C.; DE MEESTER, T. R.; LITTLE, A. G.; SKINNER, D. B.:
Barrett's esophagus-functional assessment, proposed pathogenesis
and surgical therapy.
Arch Surg 118 (1983) 543-549.
47. IIDA, F.; KUSAMA, J.:
Gastric carcinoma and intestinal metaplasia: Significance of
types of intestinal metaplasia upon development of gastric car-
cinoma.
Cancer 50 (1982) 2854-2858.
48. JASS, J. R.:
Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric car-
cinoma.
J Clin Pathol 59 (1980) 251-258.
49. JASS, J. R.:
Mucin histochemistry of the columnar epithelium of the oesopha-

- gus: A retrospective study.
J Clin Pathol 34 (1981) 866-870.
50. JOHNS, B. A. E.:
Developmental changes in the oesophageal epithelium in man.
J Anat 86 (1952) 431-442.
51. JORDAN, P. H.; LONGHI, E. H.:
Diagnosis and treatment of an esophageal stricture (ring) in a patient with Barrett's epithelium.
Ann Surg 169 (1969) 355-363.
52. KALISH, R. J.; CLANCY, P. E.; ORRINGER, M. B.; APPELMAN, H. D.:
Clinical, epidemiologic and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia.
Gastroenterology 86 (1984) 461-467.
53. KAYE, G. I.; FENOGLIO, C. M.; PASCAL, P. R.; LANE, N.:
Comparative electron microscopic features of normal, hyperplastic and adenomatous human colonic epithelium.
Gastroenterology 64 (1973) 926-945.
54. KONJETZNY, G. E.:
Entzündung des Magens.
In: Henke, F.; Lubarsch, O. (Hrsg.): Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. IV.2; Berlin 1928.
55. KOTHARI, T.; MANGLA, J. C.; KALRA, T. M. S.:
Barrett's ulcer and treatment with cimetidine.
Arch Intern Med 140 (1980) 475-477.
56. LAURÉN, P.:
The two histological main types of gastric carcinoma, diffuse and so called intestinal type carcinoma.
Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 64 (1965) 31.
57. LAW, S. W.; SHEEHAN, E. E.:
Benign esophageal stricture and the lower esophagus lined by

- columnar epithelium: Report of two cases.
Chest 48 (1965) 214-222.
58. LEE, R. G.:
Mucins in Barrett's Esophagus: A Histochemical Study.
Am J Clin Pathol 81 (1984) 500-503.
59. LEV, R.:
The mucin histochemistry of normal and neoplastic gastric mucosa.
Lab Invest 14 (1965) 2080.
60. LORTAT-JACOB, J. L.:
L'endobranchy-œsophage.
Ann Chir 11 (1957) 1247.
61. LORTAT-JACOB, J. L.; MAILLARD, J. N.; RICHARD, C. A. et al.:
Primary esophageal adenocarcinoma: Report of 16 cases.
Surgery 64 (1968) 535-543.
62. MANGLA, J. C.; SCHENK, E. A.; DESBAILLETS, L.; GUARASCI, G.;
KUBASIK, N. P.; TURNER, M. D.:
Pepsin secretion, pepsinogen and gastrin in Barrett's esophagus:
Clinical and morphologic characteristics.
Gastroenterology 70 (1976) 669-676.
63. MANGLA, J. C.:
Barrett's epithelium: Regression or no regression?
N Engl J Med 303 (1980) 529.
64. MATSUKARA, N.; SUZUKI, K.; KAWACHI, T. et al.:
Distribution of marker enzymes and mucin in intestinal metaplasia in human stomach and relation of complete and incomplete types of intestinal metaplasia to minute gastric carcinomas.
J N C I 65 (1980) 231-240.
65. Mc DONALD, G. B.; BRAND, D. L.; THORNING, D. R.:
Multiple adenomatous neoplasma arising in columnar-lined (Barrett's) esophagus.
Gastroenterology 72 (1977) 1317-1321.

66. MENGUY, R.:
On the malignant potential of aquired short esophagus.
Arch Surg 114 (1979) 260.
67. MESSIAN, R. A.; HERMOS, J. A.; ROBBINS, A. H. et al.:
Barrett's esophagus: Clinical review of 26 cases.
Am J Gastroenterol 69 (1978) 458.
68. MEYER, W.; VOLLMAR, F.; BAR, W.:
Barrett-esophagus following total gastrectomy.
Endoscopy 2 (1979) 121-126.
69. MING, S. C.; GOLDMAN, H.; FREIMAN, D. G.:
Intestinal metaplasia and histogenesis of carcinoma in human
stomach: Light and electron microscopic study.
Cancer 20 (1967) 1418-1429.
70. MOSSBERG, S. M.:
The columnar-lined esophagus (Barrett-syndrome): An aquired
condition?
Gastroenterology 50 (1966) 671-676.
71. MCSZKOWICZ, L.:
Regeneration und Krebsbildung an der Magenschleimhaut.
Langenbecks Arch Chir 132 (1924) 558.
72. MOWRY, R. W.:
Alcian blue techniques for the histochemical study of acidic
carbohydrates.
J Histochem Cytochem 4 (1956) 407.
73. NAEF, A. P.; SAVARY, M.; OZZELLO, L.:
Columnar-lined lower esophagus: An aquired lesion with malig-
nant predisposition: Report on 140 cases of Barrett's esophagus
with 12 adenocarcinoma.
J Thorac Cardiovasc Surg 70 (1975) 826-835.

74. OTTENJANN, R.; KUNERT, H.; KÜHNER, W.; SEIB, H. J.:
Magenschleimhaut-Inseln im zervicalen Ösophagus.
Dtsch Med Wochenschr 108 (1983) 246-249.
75. OZZELLO, L.; SAVARY, M.; ROETHLISBERGER, B.:
Columnar mucosa of the distal oesophagus in patients with gastroesophageal reflux.
Pathol Annu 12 (1977) 41-86.
76. PATEL, G. K.; CLIFT, S. A.; SCHAEFER, R. A.; READ, R. C.;
TEXTER, E. C. jr.:
Resolution of severe dysplastic (Ca in situ) changes with regression of columnar epithelium (CE) in Barrett's esophagus (BE) on medical treatment.
Gastroenterology 82 (1982) 1147.
77. PAULL, A.; TRIER, J. S.; DALTON, M. D. et al.:
The histologic spectrum of Barrett's esophagus.
N Engl J Med 295 (1976) 476-480.
78. PEDERSEN, S. A.; HAGE, E.; NIELSEN, P. A. et al.:
Barrett's syndrome: Morphological and physiological characteristics.
Scand J Thorac Cardiovasc Surg 5 (1971) 191-205.
79. PELLISH, L. J.; HERMOS, J. A.; EASTWOOD, G. L.:
Cell proliferation in three types of Barrett's epithelium.
Gut 21 (1980) 26-31.
80. POLEYNARD, G. D.; MARTY, A. T.; BIRNBAUM, W. B. et al.:
Adenocarcinoma in the columnar-lined (Barrett) esophagus.
Arch Surg 112 (1977) 997-1000.
81. RADIGAN, L. R.; GLOVER, J. L.; SHIPLEY, F. E. et al.:
Barrett esophagus.
Arch Surg 112 (1977) 486-491.
82. RAEBURN, C.:
Columnar ciliated epithelium in the adult oesophagus.
J Path Bact 63 (1951) 157-158.

83. RECTOR, L. W.; CONNERLEY, M. L.:
Aberrant mucosa in the oesophagus in infants and children.
Arch Path 31 (1941) 285-304.
84. SCHRIDDE, H.:
Über Magenschleimhaut-Inseln vom Bau der Cardidrüsenszone und
Fundusdrüsenregion und den unteren oesophagealen Cardialdrüsen
gleichenden Drüsen im obersten Oesophagusabschnitt.
Virchows Arch Pathol Anat 175 (1904) 1-16.
85. SHAFFER, R. B.:
Adenocarcinoma in Barrett's columnar-lined esophagus.
Arch Surg 103 (1971) 411-413.
86. SHEAHAN, D. G.; WEST, A. B.:
Sulfated mucosubstances in Barrett's (columnar cell) esophageal
mucosa (abstract).
Gastroenterology 80 (1981) 1282.
87. SIPPONEN, P.; SEPPÄLÄ, K.; VARIS, K. et al.:
Intestinal metaplasia with colonic-type sulphomucins in the gas-
tric mucosa: Its association with gastric carcinoma.
Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 88 (1980) 217-224.
88. SIURALA, M.; VARIS, K.; WILJASALD, M.:
Studies of patients with atrophic gastritis: A 10 - 15 year fol-
lowed-up.
Scand J Gastroenterol 1 (1966) 40.
89. SIURALA, M.:
Gastritis: Krankheit oder Alterserscheinung.
Med Welt 25 (1974) 498.
90. SMITH, R. R. L.; HAMILTON, S. R.:
Spectrum of carcinoma arising in Barrett's esophagus: A clinico-
pathologic study of twenty-five patients.
Lab Invest 46 (1982) 78 a.

91. SPECHLER, S. J.; ROBBINS, A. H.; BLOOMFIELD RUBINS H. et al.:
Adenocarcinoma and Barrett's Esophagus: An overrated risk?
Gastroenterology 87 (1984) 927-933.
92. SPICER, S. S.:
Diamine methods for differentiating mucosubstances histochemically.
J Histochem Cytochem 13 (1965) 211-234.
93. STEMNER, E. A.; ADAMS, W. E.:
The incidence of carcinoma of the esophagogastric junction in
short esophagus.
Arch Surg 81 (1960) 771.
94. STEWART, M. J.; HARTFALL, S. J.:
Chronic peptic ulcer of the oesophagus.
J Path Bact 32 (1929) 9-14.
95. STILLER, D.; STILLER, I.:
Über die histochemischen Eigenschaften der Mucostoffe im Gallert-
carcinom des Magens.
Virchows Arch Pathol Anat 337 (1964) 483.
96. STOFFELS, G. L.; DESNEUX, J. J.; GEPTS, W.:
Gastroscopic and histochemical study of normal, atrophic and
hypertrophic mucosa.
Digestion 6 (1972) 23.
97. SWEYER, P. R.:
Partial thoracic stomach and esophageal hernia in infancy and
childhood.
Am J Dis Child 90 (1955) 421.
98. THOMPSON, J. J.; ZINSSER, K. R.; ENTERLINE, H. T.:
Barrett's metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus and
gastroesophageal junction.
Hum Pathol 14 (1983) 42-61.

99. TRIER, J. S.:
Morphology of the epithelium of the distal esophagus in patients with midesophageal peptic strictures.
Gastroenterology 58 (1970) 444-461.
100. TURNBULL, A. D. M.; GOODNER, J. T.:
Primary adenocarcinoma of the esophagus.
Cancer 22 (1968) 915.
101. TYTGAT, G. N. J.; Reply to KUTSCHER, J. J.; KURTZ, R. C.:
Can premalignant Barrett's esophagus be reversed with medical therapy?
Gastroenterology 83 (1982) 151.
102. UMLAS, J.; SAKHUJA, R.:
The pathology of esophageal intramural pseudodiverticulosis.
Am J Clin Pathol 65 (1976) 314-320.
103. USTACH, T. J.; TOBON, F.; SCHUSTER, M. M.:
Demonstration of acid secretion from esophageal mucosa in Barrett's ulcer.
Gastrointest Endosc 16 (1969) 98-100.
104. VISALLI, J. A.:
Congenital short esophagus: Case report.
Surgery 56 (1964) 1137.
105. WEBB, J. N.; BUSUTTIL, A.:
Adenocarcinoma of the esophagus and of the oesophagogastric junction.
Br J Surg 65 (1978) 475-479.
106. WESDORP, I. C. E.; BARTELSMAN, J.; SCHIPPER, M. E. I.; TYTGAT, G. N.:
Effect of long-term treatment with cimetidine and antacids in Barrett's esophagus.
Gut 22 (1981) 724-727.

107. WONG, J.; FINCKH, E. S.:

Heterotopia and ectopia of gastric epithelium produced by mucosal wounding in the rat.

Gastroenterology 60 (1971) 279-287.

108. WRIGHT, J. T.:

Allison and Johnstone's anomaly.

Am J Roentgenol 94 (1965) 308.

LEBENS LAUF

Ulrike Vieira

5. 6. 1953: Geboren in Neustadt/Weinstr. als Tochter von Dipl. Ing.
Hans Engler und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Kissel
- 1960 - 1964: Grundschule Saarbrücken
- 1964 - 1971: Humanistisches Gymnasium Saarbrücken
- 1972 : Abitur am Maximilians Gymnasium München
- 1972 - 1973: Lehre an der Bayerischen Staatslehranstalt für Photo-
graphie München
- 1973 / 1974: Biologiesemester an der LMU München
- 1974 : Beginn des Medizinstudiums an der LMU München
- 1983 : Approbation

